

ارزیابی فرآیند انجام تست پاپ اسمیر در مراکز بهداشتی درمانی شهرکرد، در سال ۱۳۸۴

دکتر رضا خدیوی*، دکتر فروزان گنجی*^۱، دکتر شهلا طاهری**، مسعود صادقی***، مهرداد شهرانی[†]

*استادیار گروه پزشکی اجتماعی - مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، **متخصص پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ***مربی گروه پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، [†]کارشناس ارشد فیزیولوژی - مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۶ تاریخ تأیید: ۸۵/۱۰/۲۶

چکیده:

زمینه و هدف: تست پاپ اسمیر یک روش غربالگری مؤثر جهت بررسی تغییرات سلولی دهانه رحم قبل از تبدیل به سرطان مهاجم دهانه رحم است. این مطالعه با هدف ارزیابی فرآیند انجام تست پاپ اسمیر توسط ماماها و مقایسه میزان کافی بودن نمونه، کیفیت سیتولوژی نمونه و دقت تشخیصی در گزارش سیتولوژیست و پاتولوژیست و توافق این گزارشات انجام شد.

روش بررسی: در یک مطالعه توصیفی - تحلیلی در بهار و تابستان ۱۳۸۴، ۱۶۰ فرآیند پاپ اسمیر از مراکز بهداشتی درمانی شهر شهرکرد به صورت تصادفی انتخاب و به وسیله چک لیست استاندارد، عملکرد ماماها در خصوص نحوه شرح حال گیری و نحوه انجام تست پاپ اسمیر ارزیابی گردید. همچنین به طور تصادفی ۳۶۰ نمونه پاپ اسمیر را که قبلاً توسط سیتولوژیست گزارش شده بود توسط پاتولوژیست مشاهده و میزان توافق بین گزارشات پاتولوژیست و سیتولوژیست (بر اساس دستورالعمل کشوری گزارش سیتولوژی زنان) به کمک آزمون آماری ضریب توافق کاپا محاسبه گردید.

یافته ها: در زمینه شرح حال گیری از بیمار ۹۶/۱۵٪ عملکرد ماماها خوب و ۳/۸۵٪ موارد عملکرد ضعیف وجود داشت. در زمینه نحوه گرفتن نمونه پاپ اسمیر ۸۸/۷۲٪ عملکرد ماماها خوب و در ۱۱/۲۸٪ موارد عملکرد ضعیف بود. در گزارش پاتولوژیست فراوانی کافی بودن نمونه ها ۸۵/۵٪، عفونت ها ۳/۳٪، التهاب ۶۴/۴٪ و ناهنجاری سلول اپی تلیال ۰/۸۳٪ بود. توافق معنی داری بین گزارش سیتولوژیست و پاتولوژیست وجود داشت ($p < 0.05$). نتیجه گیری: کیفیت انجام تست و تشخیص نمونه ها قابل قبول است. اما همچنان توجه بیشتر به بهبود عملکرد ماماها و نظارت بر عملکرد سیتولوژیست ها توصیه می گردد.

واژه های کلیدی: پاپ اسمیر، سرطان رحم، ضریب توافق، غربالگری.

مقدمه:

سرطان دهانه رحم پس از سرطان های پوست، پستان و ریه، شایع ترین سرطان در زنان می باشد و از معدود سرطان هایی است که می توان آن را در مرحله ای پیش از بروز بدخیمی به آسانی تشخیص داد. آزمایش پاپ اسمیر از جمله آزمون هایی است که برای غربالگری بیماری های دهانه رحم مورد استفاده قرار می گیرد.

سیتولوژی سرویکس به عنوان مؤثرترین و کم هزینه ترین روش جهت غربالگری سرطان سرویکس در آمده است. غربالگری سرطان سرویکس با پاپ اسمیر به علت افزایش یافتن شناسایی بیماری پیش تهاجمی در مراحل اولیه تهاجمی باعث

^۱ نویسنده مسئول: شهرکرد- رحمتیه- دانشگاه پزشکی - گروه پزشکی اجتماعی- تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۳۵۶۵۴ E-mail: Foruzan2000@yahoo.co.in

کاهش یافتن شیوع و مرگ و میر به علت سرطان سرویکس شده است (۲،۱).

قبل از اینکه سرطان سلولی سنگفرشی در اپیتلیوم سرویکس حادث شود تغییرات سلولی و ساختمانی در این اپی تلیوم ایجاد می گردد که با توجه به شدت تغییرات دیس پلازی و سرطان درجا شناخته می شوند. این تغییرات به طور کلی تحت عنوان ضایعات پیش تهاجمی یا ضایعات پیش سرطانی نامیده شده اند. متأسفانه ضایعات پیش تهاجمی از قبیل سرطان درجا و دیسپلازی هیچ تغییر اختصاصی بالینی در سرویکس ایجاد نمی کنند و در معاینه بالینی با چشم غیر مسلح قابل تشخیص نیستند (۱). امروزه آزمایش سیتولوژی موادی که مستقیماً از سرویکس بدست آمده باشند روش قابل اعتمادی برای تشخیص سرطان سرویکس در مراحل ابتدایی است (۱).

در غیاب آزمایش پاپ اسمیر ضایعات فوق تنها به کمک بیوپسی در بررسی کولپوسکوپی قابل تشخیص می باشد (۵،۴،۳). اما از آنجایی که تمام زنان یک جامعه را نمی توان برای بیوپسی و بررسی کولپوسکوپی به درمانگاه فراخواند و از سوی دیگر این روش های تشخیصی علاوه بر اینکه وقت گیر و هزینه بر هستند، نیاز به تخصص بالایی دارند. آزمایش پاپ اسمیر به عنوان یک روش غربالگری سرطان سرویکس در زنان جوامع مختلف پیشنهاد شده و مورد قبول قرار گرفته است (۶،۵،۴). انجام پاپ اسمیر در سطوح محیطی ارائه خدمات در حقیقت می تواند نمودی از توزیع عادلانه منابع بهداشتی باشد تنها به شرطی که این خدمات با کیفیت قابل قبول باشد. آمارها نشان می دهد در کشور ما به دلیل نادر بودن روابط جنسی نامشروع، کم بودن شیوع عفونت های مقاربتی نظیر پاپیلوما

ویروس انسانی، ویروس هرپس سیمپلکس و رواج ختنه مردان شیوع بدخیمی های سرویکس کمتر از سایر جوامع است (۸،۷). بطور مثال در کنیا شیوع پاپ اسمیرهای غیر طبیعی را در دو نوبت غربالگری به ترتیب ۲۹۰۰ و ۲۶۰۰ مورد در یک صد هزار ذکر کرده اند (۹) و در مطالعه ای در اصفهان طی سالهای ۱۳۷۱-۱۳۷۵ وجود دیسپلازی برابر با ۱۸۰ مورد به ازای هر صد هزار پاپ اسمیر گزارش شده است (۸). از آنجایی که با انجام پاپ اسمیر صحیح می توان به طور ۱۰۰ درصد از این بدخیمی ها پیشگیری کرد و در کشور ما تحقیقات در زمینه کیفیت انجام پاپ اسمیر کم بوده است و صرفاً اکتفا می شده به گزارش نمونه های گرفته شده لذا این مطالعه با هدف بررسی و ارزیابی نحوه انجام تست پاپ اسمیر در شهرستان شهرکرد انجام تا ضمن مشخص نمودن نقاط قوت و ضعف وضعیت موجود این خدمت بتوان گامی مؤثر در جهت رفع نواقص و ارتقای کیفیت خدمات سلامتی زنان و جامعه برداشته باشیم.

روش بررسی:

در یک مطالعه توصیفی - تحلیلی - مقطعی در بهار و تابستان ۱۳۸۴، ۱۶۰ فرآیند پاپ اسمیر در مراکز بهداشتی درمانی شهرکرد به صورت تصادفی بررسی و به منظور بررسی نحوه شرح حال گیری و نحوه انجام تست پاپ اسمیر از چک لیست حاوی ۲۳ سؤال استفاده شد. سؤالات بر اساس چگونگی انجام پاپ اسمیر طبق استاندارد دستورالعمل معاونت سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی بود. برای تعیین روایی پرسشنامه ارزیابی فرآیند از روایی محتوا (Content validity) و برای تعیین پایایی از روش دو نیمه کردن (Split-half) استفاده شد ($r=0.74$).

مصرف داروهای واژینال پرسیده نشده و قبل از انجام پاپ اسمیر ۸۹ درصد موارد در مورد انجام پاپ اسمیر به بیمار توضیح داده نشده بود. در زمینه نحوه گرفتن نمونه پاپ اسمیر ۸۸/۷۲ درصد عملکرد خوب و در ۱۱/۲۸ درصد موارد عملکرد ضعیف بود. بطوری که در ۶۰ درصد موارد ترشحات اضافی سرویکس را قبل از انجام پاپ اسمیر پاک نکرده و در ۲/۵ درصد موارد اسپکولوم را بدرستی قرار ندادند. در ۹۰ درصد موارد در بلند شدن و پائین آمدن از تخت به بیمار کمک نکردند.

بر اساس اطلاعات بدست آمده از گزارش پاتولوژی و سیتولوژی ۳۶۰ نمونه لام پاپ اسمیر میزان توافق گزارش سیتولوژیست با گزارش پاتولوژیست، در زمینه میزان کمی نمونه گرفته شده از بیماران برابر ۰/۳۳۳ (جدول شماره ۱) و وضعیت کیفی نمونه ها ۰/۲۱۷ به دست آمد (جدول شماره ۲).

از نظر وجود عفونت در نمونه های پاپ اسمیر ۳۸۴ مورد در گزارشات پاتولوژیست و ۳۴۶ مورد در گزارش سیتولوژیست عفونت نداشتند. ضریب توافق بین موارد غیر عفونی و مجموع موارد عفونی برابر ۰/۷۷۳ به دست آمد (جدول شماره ۳).

همچنین ۳۶۰ لام پاپ اسمیر از نمونه های پاپ اسمیر واحدهای مامایی شهرکرد در سال ۸۴ با جواب که قبلاً توسط سیتولوژیست و با احتمال کمتری پاتولوژیست گزارش شده بود به صورت تصادفی منظم از آزمایشگاه بیمارستان هاجر جمع آوری شدند و سپس لام پاپ اسمیر به صورت Blind در اختیار یک پاتولوژیست ماهر گذاشته شد. جهت ثبت نتایج مشاهده لام توسط پاتولوژیست از فرم کشوری گزارش سیتولوژی زنان که شامل: کیفیت فرآیند (نحوه انجام پاپ اسمیر، نحوه برخورد، شرح حالگیری و کیفیت برون داد که منظور کیفیت کلی لام و گزارش صحیح است) استفاده شد.

داده ها بعد از جمع آوری کد گذاری شده و با نرم افزار SPSS به کمک آزمون آماری ضریب توافق کاپا تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها:

نتایج کلی واحدهای مامایی نشان داد در زمینه شرح حال گیری از بیمار ۹۶/۱۵ درصد عملکرد خوب و ۳/۸۵ درصد موارد عملکرد ضعیف وجود داشته است. به طوری که ۷ درصد موارد تاریخ

جدول شماره ۱: میزان کمی نمونه های پاپ اسمیر در زنان واجد شرایط ۴۹-۱۵ ساله شهرکرد

وضعیت کمی نمونه	نامعلوم	نمونه کافی بوده	نمونه ناکافی بوده	میزان توافق	ارزش p
پاتولوژیست	۴۶	۳۰۸	۶	۰/۳۳۳	p<۰/۰۵
سیتولوژیست	۳	۳۵۳	۴		

جدول شماره ۲: مقایسه نتایج مشاهده مستقیم لام های پاپ اسمیر در زنان واجد شرایط ۴۹-۱۵ ساله شهرکرد

جواب نمونه گزارش کننده	نامعلوم	نرمال	تغییرات سلولی خوش خیم	تغییرات سلولی اپی تلیال	سایر نئوپلاسمهای بدخیم	میزان توافق	ارزش p
پاتولوژیست	۳۶	۸۴	۲۳۷	۳	۰	۰/۲۱۷	$p < ۰/۰۵$
سیتولوژیست	۱۵	۱۲۶	۲۱۶	۱	۰		

همچنین طبق گزارش پاتولوژیست و سیتولوژیست از نظر بررسی تغییرات واکنشی به ترتیب در ۱۰۲ و ۱۶۰ نمونه هیچ تغییر واکنشی مشاهده نشد، وجود التهاب در ۲۵۴ و ۱۹۳ نفر و نیز التهاب و آتروپی در ۴ و ۵ مورد گزارش گردید. ضریب توافق در این زمینه ۰/۱۰۲ بود ($p < ۰/۰۵$).

جدول شماره ۳: مقایسه فراوانی و نوع عفونت در نمونه های پاپ اسمیر در زنان واجد شرایط ۴۹-۱۵ ساله شهرکرد

نوع عفونت گزارش کننده	غیر عفونی	تریکوموناس واژینالیس	کاندیدا آلبیکانس	کوکوباسیل	کلامیدا	میزان توافق	ارزش p
پاتولوژیست	۳۴۸	۲	۳	۷	۰	۰/۸۷۳	$p < ۰/۰۱$
سیتولوژیست	۳۴۶	۲	۵	۶	۱		

بحث:

پاپ اسمیر مشخص شد بجز در موارد پاک کردن ترشحات اضافی سرویکس قبل از انجام پاپ اسمیر و قرار دادن درست اسپوکولوم و کمک در بلند شدن و پائین آمدن بیمار از تخت بقیه موارد صددرصد مطابق استاندارد دستورالعمل کشوری بود.

در مطالعه بحرایی و همکاران در سمنان در سال ۷۶ آموزش ماماها منجر به بهبود عملکرد ایشان شده بطوری که نسبت نتایج غیر رضایت بخش از ۶۸/۹ درصد به ۲۲/۴ درصد کاهش یافته است (۱۰). این مسئله لزوم مداخلات آموزشی برای رفع

این مطالعه با هدف بررسی عملکرد تهیه نمونه پاپ اسمیر، بررسی نتایج بدست آمده در مورد ضایعات پاتولوژیک در اسمیر و بررسی قدرت تشخیصی کسی که نمونه اسمیر را گزارش می کند، انجام شد. عملکرد ماماها شاغل در مراکز بهداشتی وضعیت مناسبی داشته است. به طوری که مشخص شد در تمام موارد شرح حال گیری بجز پرسیدن مصرف داروهای واژینال و توضیح دادن به بیمار قبل از انجام نمونه گیری پاپ اسمیر صد در صد مطابق استاندارد دستورالعمل کشوری بود. در مورد نحوه انجام کار نمونه گیری

نواقص را نشان می دهد.

در گزارش ارزیابی کمی ۳۶۰ نمونه اسمیر توسط پاتولوژیست و سیتولوژیست حداکثر ۶ نمونه (۱/۶٪) ناکافی و میزان کافی بودن نمونه نیز حداکثر ۳۳۳ مورد (۹۲/۵٪) بود و در تعدادی هم وضعیت کمی نمونه نامشخص مانده بود. در مطالعه Dunn و همکاران در آمریکا ناکافی بودن نمونه در ۱۳ نفر از ۶۷۳ نفر (۱/۹۳٪) گزارش شده است (۵). در گزارشات سالیانه غربالگری سرطان سرویکس کلمبیا ۳ تا ۴ درصد ناکافی گزارش شده است (۱۱). در مطالعه Andrew و همکاران در کلمبیا مشخص شد تعداد نمونه های ناکافی در موارد التهاب با تمیز کردن سرویکس توسط سواپ کتان قبل از انجام پاپ اسمیر ۲/۱ درصد به صفر رسیده است (۱۲) که می توان در کشور ما هم برای رسیدن به نتایج بهتر تمیز کردن دهانه رحم را توصیه کرد.

بررسی نمونه از نظر تغییرات خوش خیم سلولی در زمینه عفونت در نمونه های اسمیر ۳۶۰ زن واجد شرایط ۴۹-۱۵ ساله حداکثر ۳۴۸ نفر (۹۶/۶۶٪) غیر عفونی بودند حداکثر ۷ نفر (۱/۹۴٪) کوکوباسیل داشته که فلور نرمال واژن است و شیفیت فلور را نشان می دهد و حداکثر ۵ نفر (۱/۳۸٪) کاندیدا آلبیکانس و حداکثر ۲ نفر (۰/۵۵٪) تریکوموناس داشتند از نظر وجود تغییرات واکنش حداکثر ۱۶۰ نفر (۴۴/۴۴٪) بدون تغییر، حداکثر ۲۳۲ نفر (۶۴٪) التهاب، حداکثر ۵ نفر (۱/۳۸٪) التهاب به همراه آتروفی داشتند. تغییرات شعاعی در ۲ نفر (۰/۵۵٪) بیماران گزارش گردید. در حالی که در مطالعه Thistle و همکاران در زیمباوه ۳۷ درصد نمونه های پاپ اسمیر التهاب گزارش شده است (۱۳).

در سال ۷۷ در بررسی ۳۰۰۰ نمونه پاپ اسمیر در تهران ۹۲ درصد التهاب گزارش شد که بیشتر از مطالعه حاضر است. این اختلاف می تواند ناشی از

تفاوت شیوع در دو منطقه و تفاوت نمونه گیری دو مطالعه باشد. به طوری که در مطالعه فوق نمونه گیری از کل زنان متأهل بوده است در حالی که مطالعه ما از مراجعین به مراکز دولتی شهرکرد بوده است (۱۴). در مطالعه Andrew و همکاران در سال ۱۹۹۹ ۵۲ درصد نمونه ها تغییرات التهابی داشتند (۱۳). از آنجایی که وجود التهاب کیفیت گزارش پاپ اسمیر را پائین می آورد باید نسبت به درمان آن و سپس انجام پاپ اسمیر اقدام کرد.

با توجه به درمان بالینی تغییرات خوش خیم سلولی و استفاده از پاپ اسمیر برای تشخیص ضایعات سرطانی و پیش سرطانی در مطالعات کمتر به فراوانی انواع تغییرات التهابی و عفونی اشاره شده است. در این مطالعه فقط ۳ مورد (۰/۸۴٪) (با در نظر گرفتن حداکثر مقدار گزارش شده در گزارش پاتولوژیست و سیتولوژیست) مبتلا به ضایعات داخل اپی تلیالی بودند که هر ۳ نفر ضایعه اسکواموس داشتند که از نوع ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance) در مطالعه Boselli و همکاران در ایتالیا ۱۰ نفر از هر ۱۰۰۰ نفر نمونه پاپ اسمیر غیر طبیعی داشتند (۱۵).

شیوع ضایعات داخل اپی تلیالی اسکواموس با درجه بالا در سالهای ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۲ در آمریکا ۳ درصد در بیماران بستری در بیمارستان و ۰/۷ درصد در بیماران سرپایی گزارش کردند. مطالعه Trimble و همکاران پاپ اسمیر غیر طبیعی را در ۱۵/۵ درصد بیماران بستری در بیمارستان در مقایسه با ۷ درصد در بیماران سرپایی گزارش کردند (۱۶). مقایسه گزارشات پاتولوژیست و سیتولوژیست وجود توافق قابل قبول را در زمینه گزارش کمیت و وضعیت کلی نمونه (ضایعات عفونی، التهابی و ضایعات بدخیم) نشان می دهد. با این وجود توافق موجود در دو مورد اول نشان می دهد در شهرکرد سیتولوژیست از قدرت تشخیص کافی در مقایسه با

خدمات فرآیند غربالگری را در حد استانداردهای علمی انجام می دهند. پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی اثر بخشی پاپ اسمیر با سایر تکنیک های پیشرفته تشخیص سرطان سرویکس انجام شود تا بطور پیوسته کیفیت انجام پاپ اسمیر بررسی و تضمین گردد.

مطالعه ای که (۴۹/۱۸-۵۵/۷۳) غیر طبیعی توسط سیتولوژیست ها درست تشخیص داده شد، برخوردار می باشند (۱۷). در قسمت گزارش نمونه هم فرآیند پاپ اسمیر به خوبی صورت گرفته است.

نتیجه گیری:

با توجه به اینکه در اکثر موارد توافق بین گزارش سیتولوژیست و پاتولوژیست وجود داشته و همچنین در اکثریت موارد ماماهاای مراکز عملکرد خوبی داشته اند می توان گفت در شهر کرد کیفیت انجام پاپ اسمیر مناسب و سطوح محیطی مراکز ارائه

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی شهر کرد و کلیه عزیزانی که در انجام این پژوهش شرکت داشتند تشکر و قدردانی می شود

منابع:

1. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormality. JAMA. 2004; 287: 2120-9.
2. William R, Keye JR, Marian D. Disorders of the uterine cervix. In: Scott RJ. Danforth's obstetrics and gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 9th ed. 2003. 923-5.
3. d'Ottaviano-Molelli MG, Zeferino L, Cecatti JG, Terrabuio DR, Martinez EZ. Prevalance of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Compinas, Sao Paulo, Brazil. Cad Saude Publica; 2004 Jan-Feb. 20(1): 153-9.
4. Giard RW, Blok P. Cervical smears unsuitable for exclusion of cervical carcinoma. Ned Tijdschr Geneesk. 2000 Jan; 144(2): 86-7.
5. Dunn TS, Jazbec A, Awad R, Batal H. Papanicolaou screening in an urgent care setting. AM J Obstet Gynecol. 2005 Apr; 192(4): 1084-6.
6. صادقی مسعود. سیتوپاتولوژی زنان یا پاپ اسمیر (روشی برای تشخیص زودرس سرطان دهانه رحم)، شهرکرد: انتشارات آصف. ۱۳۷۹، ۴-۶.
7. Rivlan ME. Carcinoma of the cervix. In: Michel E, Rivlin RW, Martin WL. Manual of clinical problems in obstetrics and gynecology. Boston: Little Brown Company; 4th ed. 1994. p: 412-16.
8. طالبی اردشیر، عطاری پور شیوا. بررسی فراوانی تغییرات بدخیم و پیش بدخیم در ۶۰۰۰ پاپ اسمیر در اصفهان. مجله دانشگاه علوم پزشکی یزد. ۱۳۷۸، ۷(۱): ۴-۴۰.
9. Mati JK, Mbugua S, Wanderi P. Cervical cancer in Kenya: prospects for early detection at primary level. Int J Gynaecol Obstet. 1994 Dec; 47(3): 261-7.

۱۰. بحرایی اعظم، پورحیدری محبوبه. بررسی تأثیر آموزش نحوه انجام پاپ اسمیر بر نتایج نمونه های تهیه شده توسط ماماهاای شاغل در مراکز بهداشتی درمانی. مجله دانشکده علوم پزشکی تهران. ۱۳۸۰، ۵۹(۲): ۸۵-۹.
11. British Columbia Cancer Agency. Cervial cancer screening program. 2000 annual report. Vancouver. The Agency. 2000.
12. Kotaska AJ, Maticic JP. Cervical cleaning improves Pap smear quality. CMAJ. 2003; 169(7): 666-9.
13. Thistle PJ, Chirenje ZM. Cervical cancer screening in a rural population of Zimbabwe. Cent Afr J Med. 1997 Sep; 43(9): 246-51.
۱۴. مهدیزاده ابوالفضل، اکبریان عبدالرسول، مغازه ای ترانه. بررسی ۳۰۰۰ نمونه پاپ اسمیر در زنان متأهل جنوب شهر تهران طی سالهای ۷۷-۱۳۶۷. فیض. ۱۳۷۸، ۳(۱۱): ۷-۳۲.
15. Boselli F. The Italian experience of a Pap test and speculscopy based screening programme. J Med Screen. 2000; 7(3): 160-2.
16. Trimble CL, Richards LA, Wilgus- Weg weiser B, Plowden K, Rosenthal DL, Klassen A. Effectiveness of screening for cervical cancer in an inpatient hospital setting. AM J Obstet Gynecol. 2004 Feb; 103(2): 310-6.
17. Coldman A, Phillips N, Kan L, Maticic J, Benede L, Towers L. Risk of invasive cervical cancer after Pap smear the protective effect of multiple negatives. J Med Screen. 2005; 12(1): 7-11.s

